نشریهٔ دانشکدهٔ علوم ، جلد چهارم ، شمارهٔ سوم ، مهرماه ۱۳۵۱

اثر مقادیر متغیر فسفات دی سدیک بر روی منحنی الکتریکی زنش قلب در قورباغه*

فیروزه صادقی

« گروه زیست شناسی ـ دانشکدهٔ علوم ، دانشگاه تهران »

خلاصه :

اثر تزریق مقادیر بالا رو فسفات دی سدیک (Na_2PO_4H , $2H_2O$) بر روی تغییرات الکترو-کاردیوگرام (E.C.G.) در قورباغه مورد مطالعه قرار گرفت.

تغییرات حاصل در مجموع ، شامل کاهش تدریجی ضربان قلب افزایش نسبی ولتاژ QRS و طویل شدن قطعه S-T و مشخص شدن موج T بود.

مقاومت حیوانات مورد تجربه در دورهٔ زندگی نهفته نسبت بمقادیر بالا رو ، معمولا بیشتر از حیوان‌های مورد آزمایش در دورهٔ فعالیت طبیعی بود و در تزریق‌های باتراکم بیشترغالباً علائمی مشابه به علائم ناشی از هیپوکالسمی (Hypocalcemia) ظاهرمیشد.

کارهای انجام شده در این زمینه :

از تحقیقات انجام شده در این مورد میتوان از تجارب مارش (Marsh) و همکاران وی درسال ۱۹۵۲ که با متد تزریق P^{32} در قلب سگ انجام گرفته ، نام‌برد. بررسی دیگری درسال ۱۹۵٤ توسط برینر (Briner) و همکاران او انجام گرفته که اثرفسفات معدنی را برروی عضلات دوزیستان مورد مطالعه قرارداده‌اند.

---

* این کار تحقیقی در آزمایشگاه فیزیولوژی حیوانی دانشکدهٔ علوم دانشگاه تهران انجام گرفته و بعنوان رساله فوق لیسانس ارائه گردیده است.

مطالعه وتحقیق دیگری درسال ۱۹٦۲ توسط اماچی (Omachi) وهمکارانش بطریقه پرفوزیون محلول رینگر- لوك حاوی P^{31} و P^{32} در قلب خرگوش بعمل آمده است و درسال ۱۹٦٤ نیز تحقیقاتی توسط ابود (Abood) و همکاران وی برروی رابطه دپولاریزاسیون و متابولیسم فسفر در بافت‌های قابل تحریک انجام گرفته است.

در یک بررسی کلی از نتایج تجربیات ذکرشده چنین استنباط میشود که استفاده از ترکیبات فسفر در تجارب ، باعث ازدیاد نسبی فسفات معدنی و فسفوکرآتین و آدنوزین پلی‌فسفات و سایر گروه‌های پرانرژی فسفر در عضلات شده و بالنتیجه باعث افزایش انرژی‌لازم برای کار عضله میگردد.

وسایل مورد استفاده و روش کار :

برای ثبت تغییرات E.C.G. از دستگاه الکتروکاردیوگراف فرانسوی (Alvar) استفاده شد وچون الکترودهای این دستگاه برای کار ما مناسب نبود تغییرات مختصری در الکترودها داده و آنها در زیر پوست دست و پای حیوان که قبلاً بوسیله اتر بی‌حس شده بود قرار میدادیم.

در طول تجارب ولتاژ دستگاه روی درجه یک میلی ولت و سرعت حرکت کاغذ پنج میلیمتر در ثانیه بود.

تجارب بمدت دو تابستان و دو زمستان ، در سه وضع مختلف برروی ۱٤۰ قورباغه نر و ماده با وزن تقریبی ٦۰-٤۰ گرم انجام گرفت. درجه حرارت درطول تجارب حداقل $19^{\circ}c$ و حداکثر $27^{\circ}c$ بود.

در تجاربی که برروی حیوانهای سالم انجام گرفت روش کار بدین ترتیب بود که در ابتدای تجربه ، قبل از هر تزریق از حیوان مورد آزمایش ، یک E.C.G. تهیه کرده و سپس ۰/٥ml از مقادیر بالا روی فسفات دی‌سدیک را بفواصل ۲٤ ساعت در ناحیه پشت در زیر پوست که بوسیله اتر بی حس شده‌بود تزریق نموده و تغییرات E.C.G. رابفواصل ٥ ، ۱۰ ، ۲۰ ، ۳۰ و ٤۰ دقیقه بعد ثبت‌میکردیم.

اولین تزریق با ۲/٥mg شروع می‌شد و باتوجه باینکه در هرتزریق فقط ۰/٥ml محلول بکار میرفت مقدار ماده بکار رفته از اولین تزریق تا آخرین، بترتیب ۲/٥ ، ۳/۷٥ ، ٥ ، ۷/٥ و ۱۰ میلی گرم بود. این محلول‌ها از محلول مادر ۲ درصد تهیه میشد.

سپس تجاربی بهمین روش و با مقادیر ذکرشده بر روی حیوانات نخاعی انجام گرفت. و بالاخره در وضع سوم تجارب خاصی برای تعیین مقدار مسموم کننده انجام دادیم که در این قسمت از تجارب ، مجموع مقادیری راکه در زمان‌های مختلف و تزریق‌های متوالی بحیوان تزریق می‌شد یکجا و یکباره بیک حیوان تزریق میکردیم که در اینصورت ۰/٥ml از ماده تزریق شده حاوی ۲۸/۷٥mg ماده بود.

نتایج حاصل را در چهار سری مورد مطالعه قرار دادیم. درسری اول حیوانات بازندگی طبیعی ، درسری دوم حیوانات بازندگی نهفته ، درسری سوم دسته حیواناتی که بآنها مقدارکشنده تزریق می‌شد و درسری چهارم حیوانات نخاعی قرارگرفته‌اند.

بررسی نتایج حاصل :

تغییرات E.C.G. در تجارب سری اول و دوم :

پس از تزریق ۲/٥mg موج P نامشخص شده، ارتفاع QRS کاهش حاصل کرده و قطعه S-T

طویل‌تر می‌شد و موج T که بطورکلی غالباً منفی بود کمی مشخص‌تر میگردید و بتدریج تعداد ضربان کاهش می‌یافت شکل‌های ۱ و ۲ و ۳ و ٤ و ٥ و ٦ (صفحه ۷۷-۷۲) و نمودارهای A و B .

در بعضی مواردیک دورهٔ کامل ازضربان در E.C.G. حذف میشد (شکل۱). ۲٤ ساعت بعداز تزریق ، موج P کمی مشخص‌ترمیشد. ارتفاع QRS نسبت به منحنی طبیعی این حیوان و طبعاً نسبت به تزریق قبلی بیشتر بود و موج T گاهی مثبت بنظر میرسید. طول قطعه S-T بوضع طبیعی نزدیک شده و تعداد ضربان قلب بحالت طبیعی برگشته وگاهی تاکیکاردی (Tachycardia) مشخص بود. تغییرات حاصل پس‌از تزریق ۳/۷٥ mg و محلول‌های غلیظ‌تر مشابه تزریق اول بود و بطور نسبی با افزایش تراکم محلول تغییرات حاصل شدیدتر بود (نمودارهای A و B) . حیواناتی که در زمستان و اوایل بهار موردتجربه قرارگرفتند ، تزریق‌های مکرری را تحمل میکردند و غالباً ٤٠ دقیقه بعداز تزریق ٥ یا ۷/٥ میلی‌گرم ماده ، درآنها انقباضات تتانیک ظاهرمیشد که این عارضه ابتدا در انگشتان پاها و سپس در دستها و بعد دراحشاء ظاهرمیگردید. این‌عوارض باتزریق ٥mg محلول کلرورکلسیم ($CaCl_2$) رفع میشد و غالباً پس از تزریق کلرورکلسیم تغییرات جدیدی حاصل می‌شد (منحنی‌های مربوط بشکل های ۳ و ٤).

تغییرات حاصل درسری سوم نیز مطابق دو سری قبل بود و بطورکلی تغییرات خیلی سریعتر حاصل میگردید و غالباً حیوانات باولین تزریق مقاومت کرده و ۲٤ ساعت بعد ، تزریق مجددی با مقدار ماده تزریق اول باعث مرگ حیوانات میگردید و منحصراً یک حیوان به تزریق دوم مقاومت کرده ولی تزریق سوم او راکشت و دراکثر موارد تزریق اول در حیوان انقباضات تتانیک ظاهرمیکرد (منحنی‌های صفحه۷٦). تغییرات حاصل درسری چهارم تجارب که بر روی حیوانات نخاعی انجام گرفته تاحدی مشابه قسمت اول بود با این اختلاف که ۲٤ ساعت پس از تزریق و پس از وصل حیوان به دستگاه کیفیت تاکیکاردی مشاهده نمی‌شد و همچنین دراین حیوانات درهیچ موردی حذف دوره کامل E.C.G. ملاحظه نگردید.

در وضع نخاعی نیز مقاومت حیوانات در زمستان خیلی بیشتر از تابستان بود و در تزریقات پیشرفته نیز درآنها انقباضات تتانیک ظاهرمیشد (منحنی‌های صفحه۷۷).

بحث و نتیجه :

تغییرات حاصل درفاصله ٥ تا ٤٠ دقیقه پس‌از اولین تزریق رامیتوان بسه طریق پیش‌بینی کرد:

۱ـ تغییرات مشاهده‌شده احتمالامیتواند مربوط به‌کاهش هیجانات ناشی‌از وصل حیوان بدستگاه باشد (کاهش تونوس اعصاب سمپاتیک) .

۲ـ تغییرات بدلایل زیر ممکن است مربوط به تحریک مراکزکندکننده قلب در تحت اثرماده تزریقی باشد :

اولا همانطورکه ذکرشد دربعضی ازموارد یک دورهٔ کامل ضربان در E.C.G. حذف می‌شد که احتمالا نتیجه‌ای از افزایش تونوس عصب واگ است (منحنی‌های صفحه ۷۲) .

ثانیاً درحیوانات نخاعی در هیچ موردی حذف ضربان مشاهده نمی‌شد.

۳ ـ ممکن است تغییرات حاصل را به‌تغییر تعادل یونی محیط داخلی مربوط دانست.

درشروع هرتجربه بالارفتن ارتفاع Q R S و تاکیکاردی مشاهده میشدکه این کیفیت رابعلت هیجانات ناشی از وصل‌حیوان بدستگاه پیش‌بینی میکنیم. بطوریکه درحیوانات نخاعی این کیفیت ملاحظه نمیگردید (صفحه ۷۷).

بطورکلی درمجموعه QRS بیست و چهارساعت بعداز هر تزریق یک افزایش نسبی QRS ملاحظه میشد باتوجه بکارهای مارش (Marsh) و همکاران وی درسال ۱۹۵۳ (۷) و برینر (Briner) و همکارانش درسال ۱۹۵۸ (۳) و اماچی (Omachi) و همکاران او درسال ۱۹۶۲ (۹) و ابود (Abood) و همکاران درسال ۱۹٦٤ (۱) و منابع مورد استفاده (٥) و (٦) میتوان این افزایش را نتیجه‌ای از بالا رفتن متابولیسم عضله قلب بعلت افزایش فسفوکرآتین و آدنوزین پلی فسفات و سایرگروه‌های پر انرژی فسفردانست.

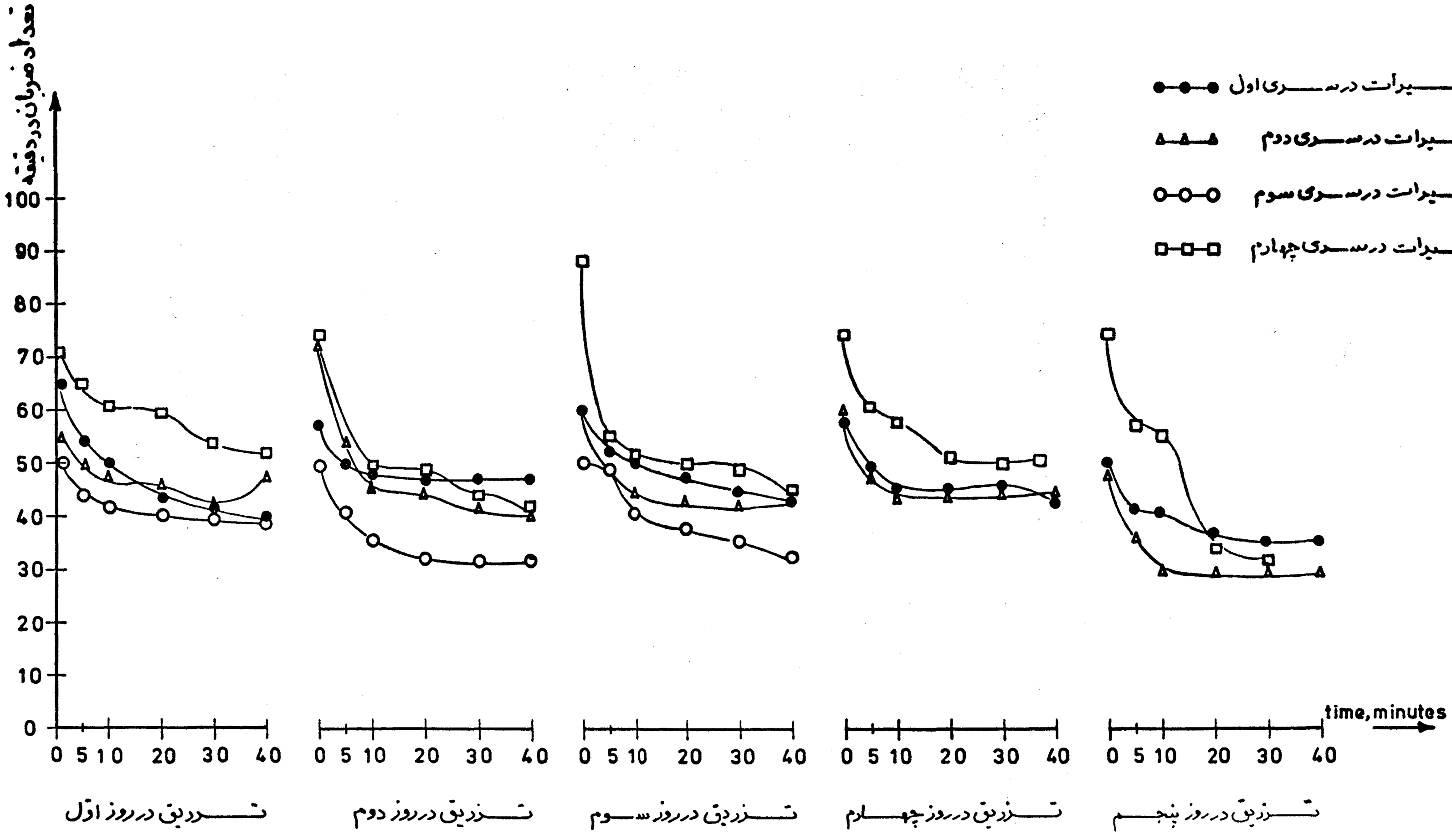
با توجه به طرزعمل‌های هموستاسیس (Homeostasis) محیط داخلی، می‌تواند این‌تصور پیش بیاید که شاید این تغییرات نتیجه‌ای از برگشت و بالارفتن بیش از حد طبیعی‌کلسیم در طول تجربه باشد. ولی درماکزیمم‌افزایش نسبی ارتفاع QRS بعد از ۲٤ساعت، گاهی علائم ناشی از هیپوکالسمی مشاهده میشدکه باتزریق محلول‌کلرورکلسیم این عوارض رفع می‌شد. و در بعضی موارد پس از تزریق یک محلول غلیظ فسفات تغییرات ذکرشده بطور محسوس بیشتراز قبل از تزریق بود.

در بعضی موارد در فاصله بین دو تجربه و قبل از تزریق مجدد، موج T مثبت بنظرمیرسیدکه پس‌از تزریق، دوباره بحالت اول برمیگشت (وضع منفی). این‌حالت را میتوان به‌تغییر تعادل الکترولیتی که از تزریق فسفر منتج میشود نسبت داد.

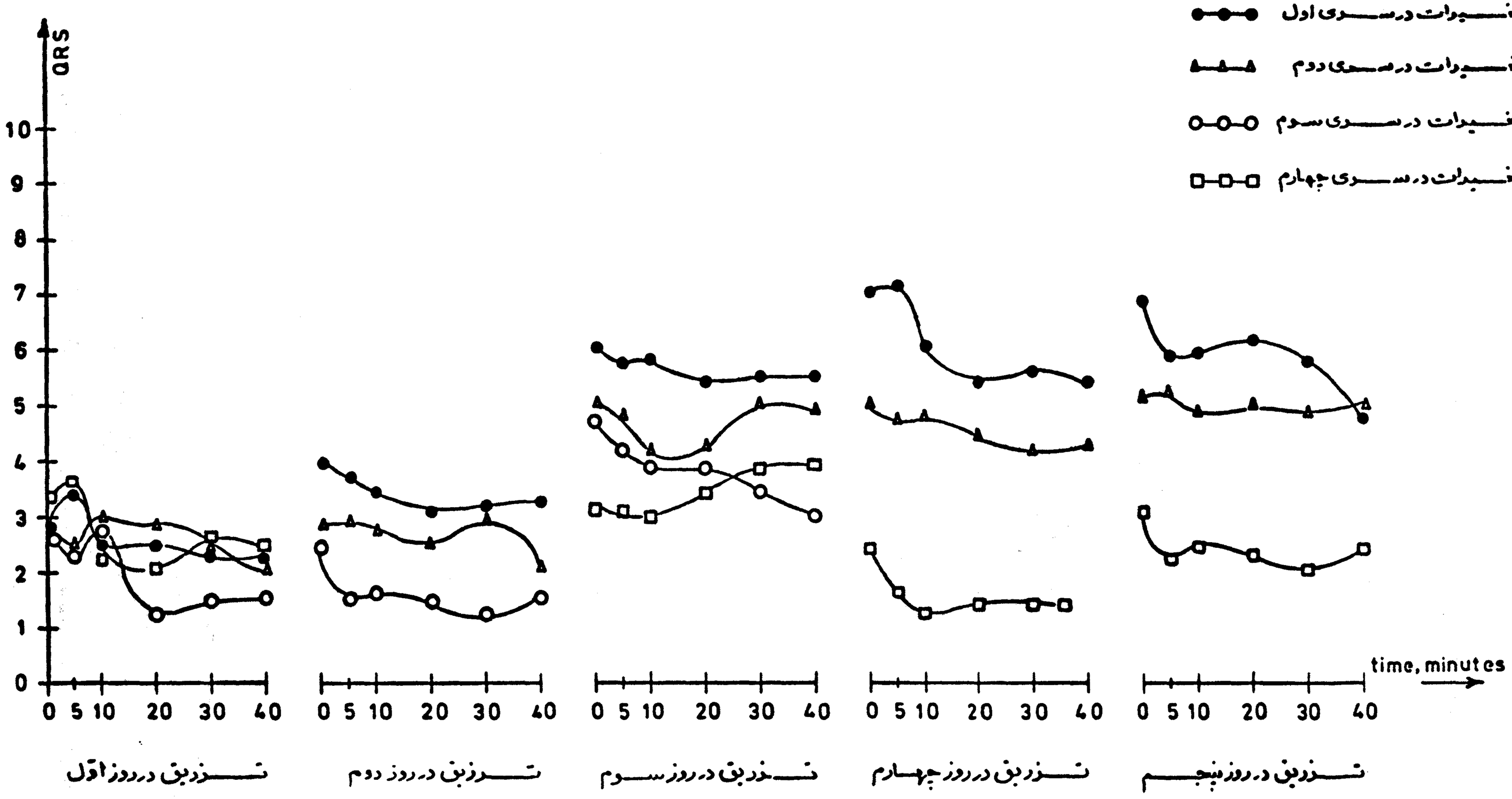
انقباضات تتانیک حاصل در تزریقات متراکم‌تر میتواند مربوط به‌بهم خوردن تعادل Ca^{++} و HPO_4^{--} وبالنتیجه‌کاهش یون‌کلسیم باشد و بطورکلی در تغییرات حاصل، نقش بهم‌خوردن تعادل محیط داخلی را نباید از نظردور داشت.

تغییرات مهم حاصل درمجموع راکه شامل‌کاهش تعداد ضربان (نمودار A) و بالارفتن ارتفاعQRS (نمودار B) میباشد میتوان بطورعمده به‌بالارفتن ذخائرانرژی درعضله‌قلب مربوط دانست.

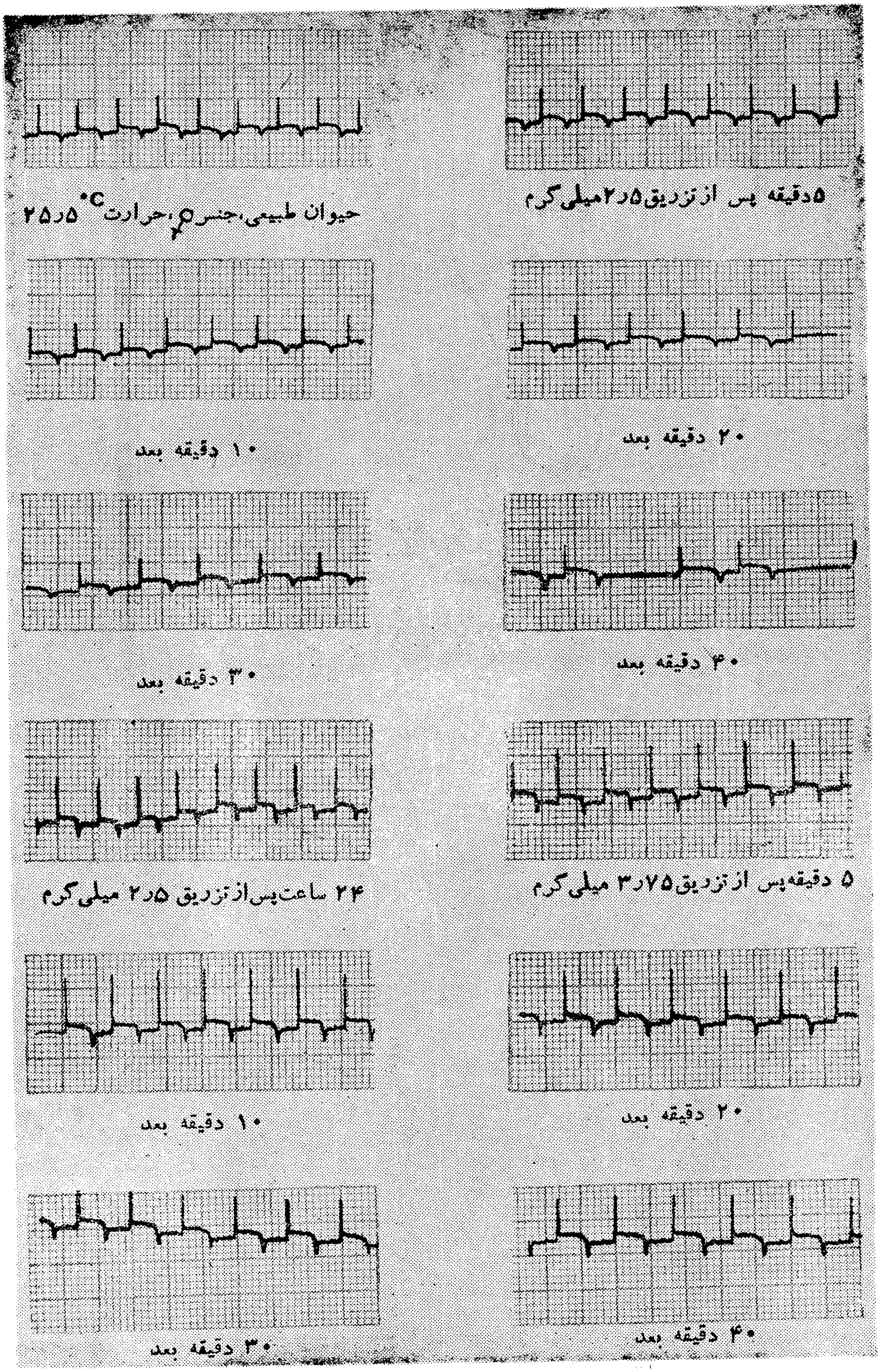
توجه باین نکته نیزلازم است‌که فسفر در روی مراکزعصبی احتمالاً میتواند بطور مستقیم‌یاغیر مستقیم ازطریق Ca^{++} تأثیر داشته باشد.



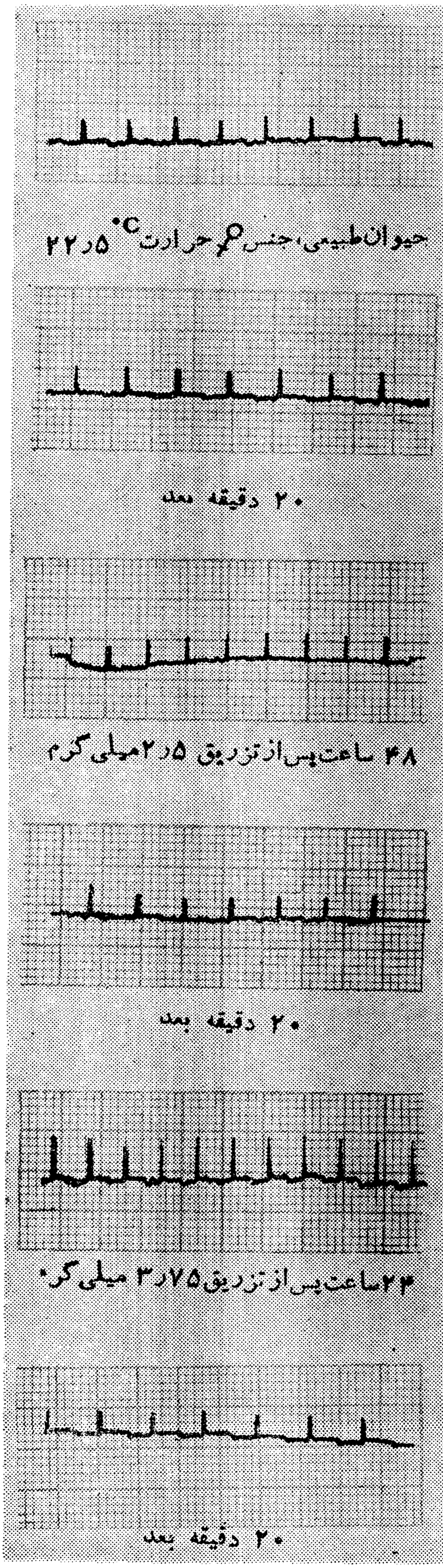
نمودار A - تغییرات تعداد ضربان برحسب مقادیر متغیر تزریق در روزهای مختلف



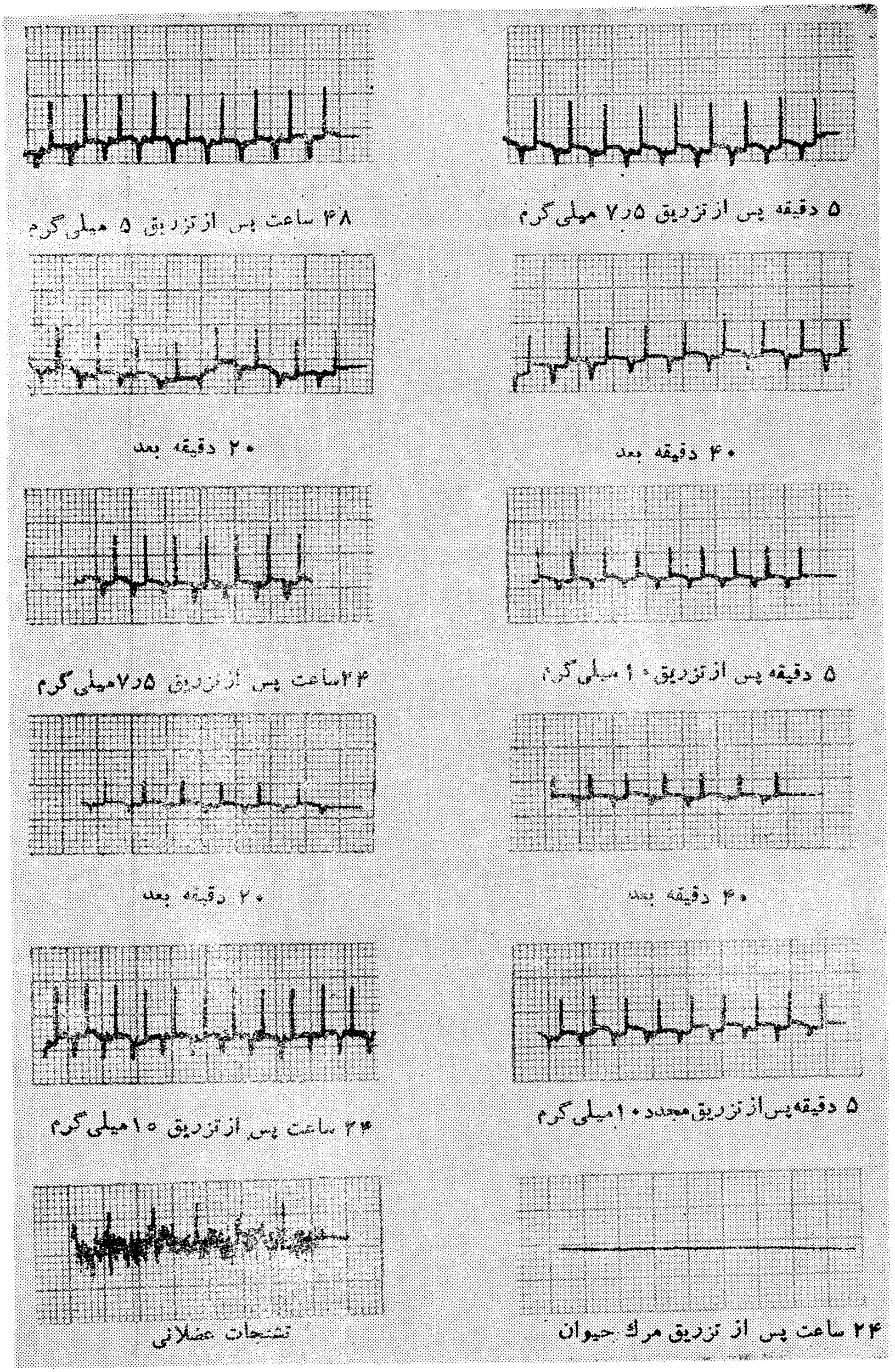
نمودار B - تغییرات ارتفاع QRS برحسب مقادیر متغیر تزریق در روزهای مختلف


حیوان طبیعی، جنس ♂، حرارت °C ۲۵ر۵
۵دقیقه پس از تزریق ۲ر۵ میلی گرم
۲۰ دقیقه بعد
۴۰ دقیقه بعد
۱۰ دقیقه بعد
۳۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق ۳ر۷۵ میلی گرم
۲۰ دقیقه بعد
۴۰ دقیقه بعد
۲۴ ساعت پس از تزریق ۲ر۵ میلی گرم
۱۰ دقیقه بعد
۳۰ دقیقه بعد

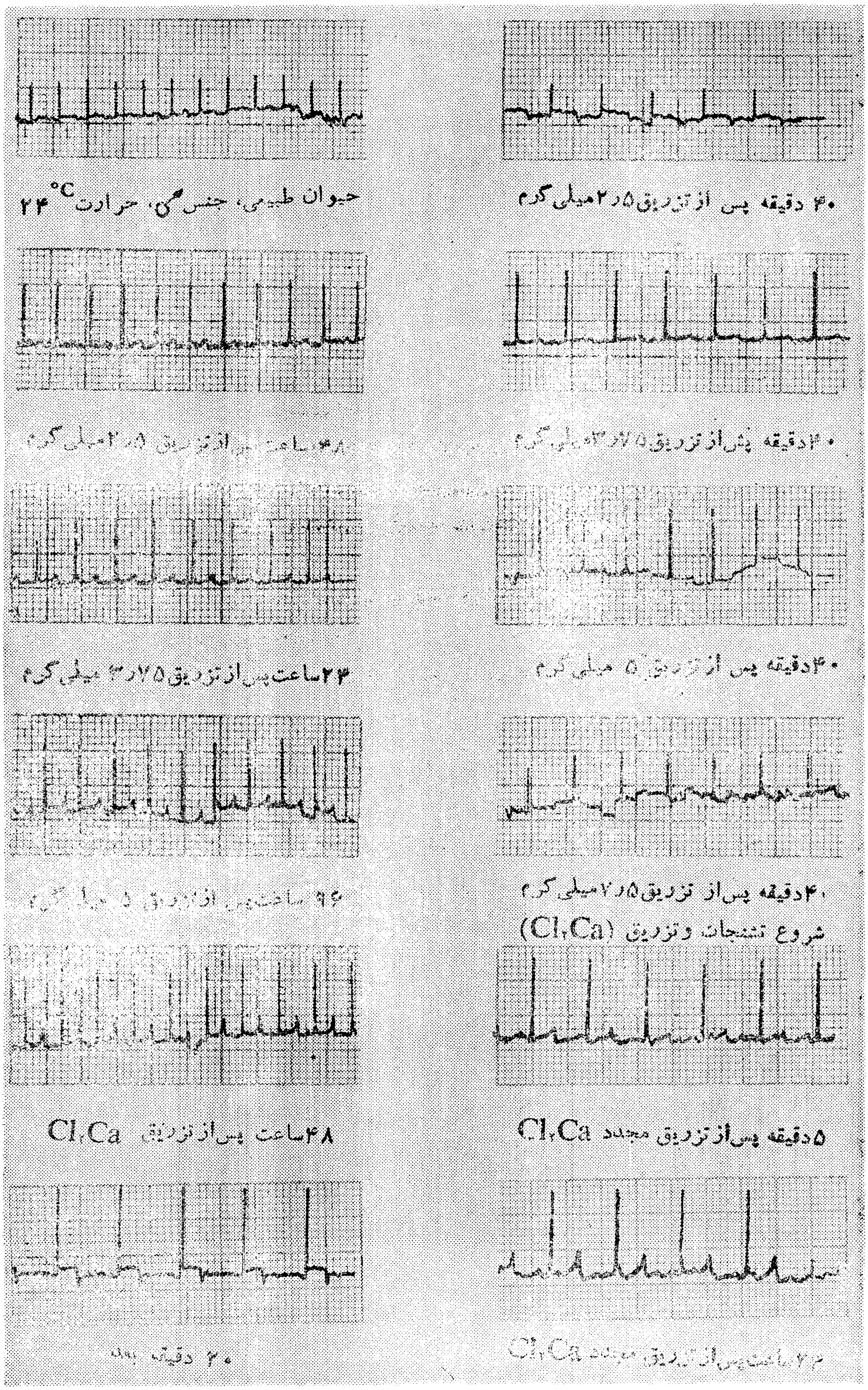
شکل ۱


حیوان طبیعی، جنس ♂ حرارت °C ۲۲٫۵
۲۰ دقیقه بعد
۴۸ ساعت پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
۲۰ دقیقه بعد
۲۴ ساعت پس از تزریق ۳٫۷۵ میلی گرم
۲۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق ۳٫۷۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق ۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه بعد

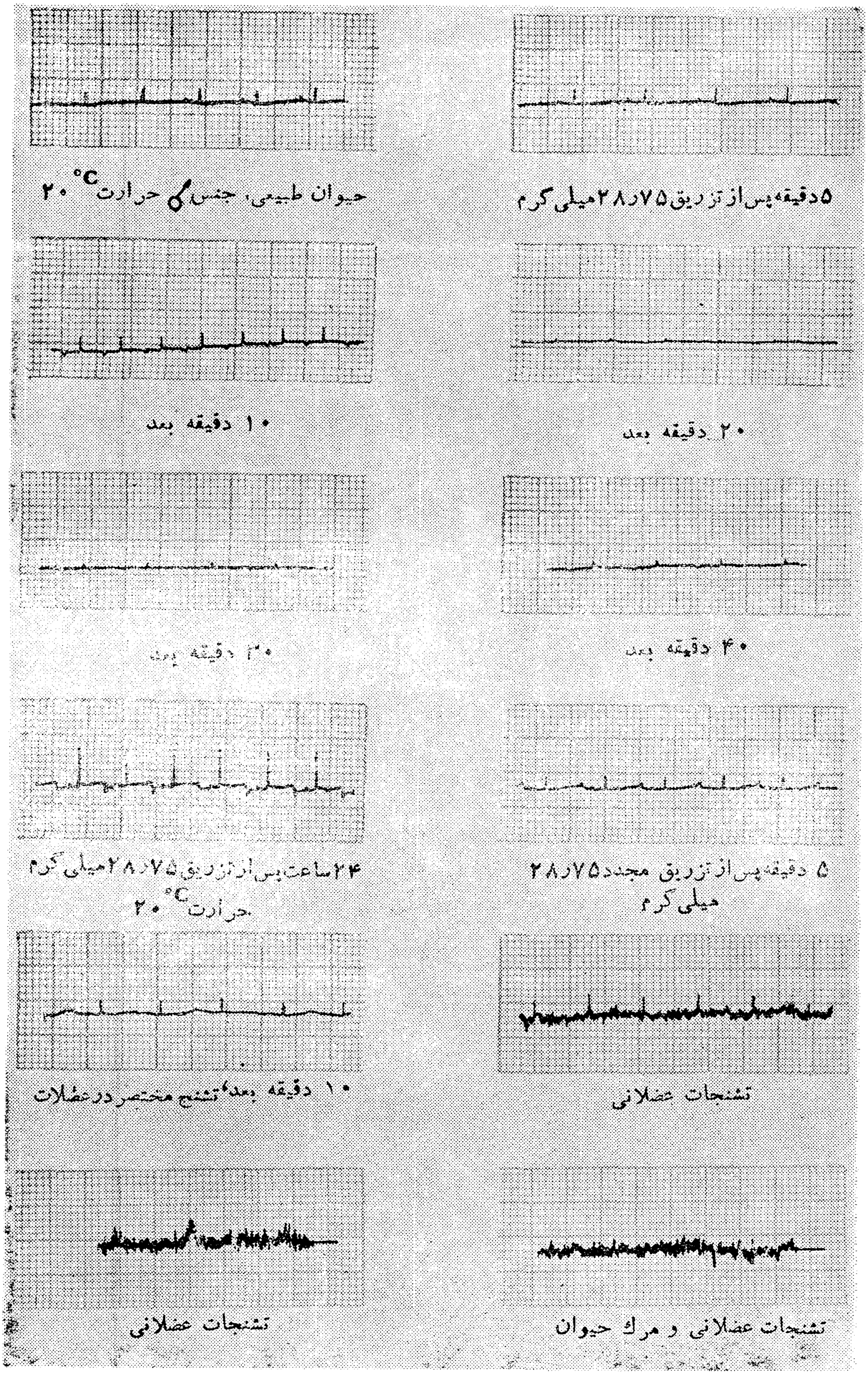
شکل ۲


۵ دقیقه پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
۴۸ ساعت پس از تزریق ۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه بعد
۲۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
۴۸ ساعت پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه بعد
۲۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق مجدد ۱۰ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق ۱۰ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق مرگ حیوان
تشنجات عضلانی

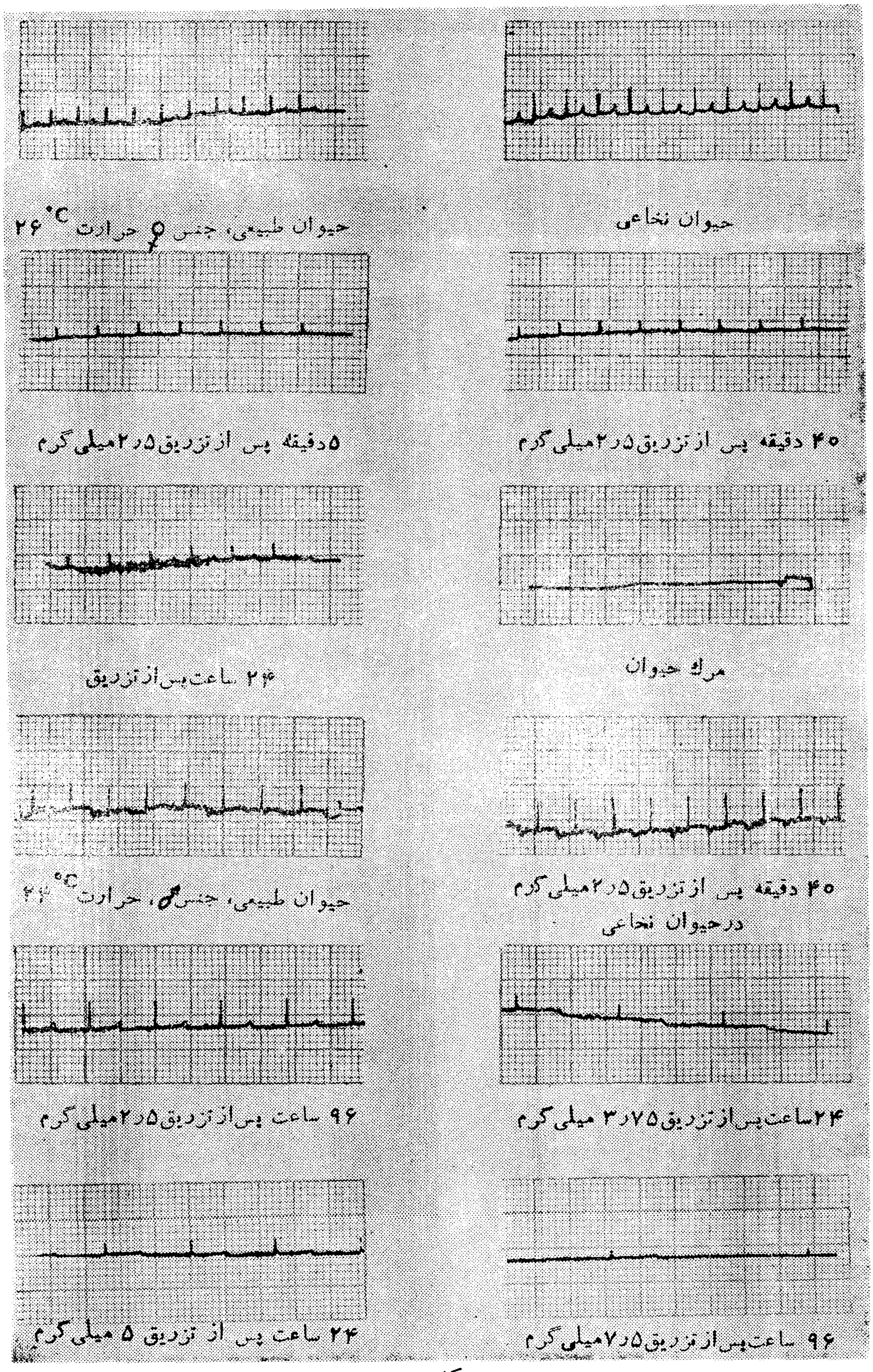
شکل ۳


۴۰ دقیقه پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه پس از تزریق ۳٫۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه پس از تزریق ۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
۴۰ دقیقه پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
شروع تشنجات و تزریق (Cl,Ca)
۵ دقیقه پس از تزریق مجدد Cl,Ca
۲۴ ساعت پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق ۳٫۵ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق ۵ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
۴۸ ساعت پس از تزریق Cl,Ca
حیوان طبیعی، جنس نر، حرارت ۲۴°C

شکل ٤


۵ دقیقه پس از تزریق ۲۸٫۷۵ میلی گرم
۲۰ دقیقه بعد
۴۰ دقیقه بعد
۵ دقیقه پس از تزریق مجدد ۲۸٫۷۵ میلی گرم
تشنجات عضلانی
تشنجات عضلانی و مرگ حیوان
حیوان طبیعی، جنس ♂ حرارت ۲۰°C
۱۰ دقیقه بعد
۳۰ دقیقه بعد
۲۴ ساعت پس از تزریق ۲۸٫۷۵ میلی گرم
حرارت ۲۰°C
۱۰ دقیقه بعد، تشنج مختصر در عضلات
تشنجات عضلانی

شکل ۵


حیوان نخاعی
۴۰ دقیقه پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
مرگ حیوان
۴۰ دقیقه پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
در حیوان نخاعی
۲۴ ساعت پس از تزریق ۳٫۷۵ میلی گرم
۹۶ ساعت پس از تزریق ۷٫۵ میلی گرم
حیوان طبیعی، جنس ♀ حرارت ۲۶°C
۵ دقیقه پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق
حیوان طبیعی، جنس ♂، حرارت ۲۶°C
۹۶ ساعت پس از تزریق ۲٫۵ میلی گرم
۲۴ ساعت پس از تزریق ۵ میلی گرم

شکل ۶

REFERENCES

1. Abood, L.G., I. Koyama., and Tomas, V. : Relationship of depolarization to Phosphorus metabolism and transport in exitable tissues, Am. J. Physiol 207(6) : 1435-1440, 1964.

2. Bernreiter, M : Electrocardiography, Montreal, J. B. Lippincott Company, P: 115, 120., 1958.

3. Briner, G. P., Simon, S. E., and Show, F. H., : The distribution of inorganic Phosphate in amphibian muscle, J. general Physiol., 41: 757-760, 1954.

4. Conrad, L. L., and Baxtev, D. J., : Effect of calcium deficiency on Q-T interval and distribution of Ca^{45} in rat heart, Am. J. Physiol., 210 (4) : 831 - 832, 1960.

5. Dixon., Gleny and sacks. : Occurrence of Phosphate exchanges in muscular, Am. J. Physiol., 193(1) : 129-134, 1958.

6. Lipman, A. B., : Clinical Scalar Electrocardiography. Chicago. year book medical publishers. INC. P: 293, 1965.

7. Marsh, J. B., Casten, G. G., and Elltott, H.F., : Uptake of P^{32} by cardiac muscle in vivo, Am. J. Physiol. 173 (2) : 297-300, 1953.

8. Niederger, R., : The rate of action of calcium ions on the contraction of the heart, J. Physiol. 138-506. 515, 1957.

9. Omachi, Akira, Ginski, and Macey. : Phosphate uptake by isolated rabbit heart, Am. J. Physiol. 202(6) : 1147-1151, 1962.